





INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikati n 5:

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 90/06115

A61K 31/505, 9/18, 47/32 A61K 47/34 (43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

14. Juni 1990 (14.06.90)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP89/01425

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. November 1989 (24.11.89)

(30) Prioritätsdaten:

P 38 39 825.7

25. November 1988 (25.11.88) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEN-NING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMA-WERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Straße 1, D-1000 Berlin 41 (DE). WEICKGENANNT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE).

(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw.; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: PREPARATIONS OF OXYPURINOL AND/OR ITS ALKALI OR ALKALINE EARTH SALTS

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN DES OXIPURINOLS UND/ODER SEINER ALKALI- ODER ERDALKALISAL-ZE

(57) Abstract

Preparations of oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts in non-crystalline form contain the active ingredient in the form of a solid dispersion with pharmacologically acceptable additives. They dissolve more rapidly and more completely than oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts. They can be used to manufacture drugs with high bioavailability of the active ingredient oxypurinol.

(57) Zusammenfassung

Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form enthalten den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen. Sie weisen eine raschere und höhere Löslichkeit auf als Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze. Sie können verwendet werden zur Herstellung von Arzneimitteln mit hoher Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Oxipurinol.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Osterreich	ES	Spanien	ML	Mali
ΑŪ	Australien	F	Finalsod	MR	Maurkanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NI.	Niederlande
BF	Burtina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	NO.	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	π	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	æ	Japan -	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	u	Liechtenstein	TD.	Tachad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	ш	Luxemburg	· US	Vereinigte Staaten von Amerika
D€	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		-
DK	Dipemark	MG	Madagaskar		•

Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkalioder Erdalkalisalze

Oxipurinol (4,6-Dihydroxypyrazolo<3,4-d>pyrimidin) stellt den aktiven Hauptmetaboliten des für die Gichttherapie bekannten Allopurinols dar. Oxipurinol ist in Wasser und Verdauungssäften schwer löslich, weshalb es bislang wegen der damit verbundenen unzureichenden Resorbierbarkeit praktisch in der Therapie keinen Eingang gefunden hat.

- Aus der DE-OS 37 07 999 ist die Verwendung von Oxipurinol zur Verminderung von Zellschäden, und zwar in Form einer injektablen Darreichungsform, bekannt. Die orale Anwendung dieser Präparationen nach dem Stand der Technik ist nicht erwähnt und wegen der bei diesen Formen vorherrschenden pH-Werten von bis zu pH 12 wegen der zu erwartenden Verätzungen nach oraler Einnahme auch nicht praktikabel.
- Alkali- und Erdalkalisalze des Oxipurinols weisen eine verbesserte Löslichkeit gegenüber der Säure auf. Wäßrige Lösungen von Oxipurinol-Natrium-Monohydrat weisen beispielsweise einen pH-Wert von 9,5 auf und lassen Konzentrationen bei 25°C von etwa 1,5% zu. Derartige pH-Werte sind jedoch unphysiologisch.

Unter physiologischen Verhältnissen, d.h. bei pH-Werten von etwa 1,0 bis 7,5, wie sie im menschlichen Verdauungstrakt vorherrschen, ist die Löslichkeit nach wie vor unzureichend. Insbesondere die Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols und seiner Salze ist gering. So wurde die Löslichkeit des Oxipurinol-Natrium-Monohydrats in 0,1 N Salzsäure, was in etwa der Acidität des nüchternen Magens entspricht, mit etwa 43 mg/l nach 5 Minuten (etwa 0,004%) bzw. 142 mg/l (etwa 0,014%) nach 60 Minuten bestimmt.

10

25

.30

Unter Lösungsgeschwindigkeit wird dabei im Sinne der vorliegenden Erfindung die Masse Substanz verstanden, die in einer bestimmten Zeit gelöst wird. Unter Löslichkeit wird hingegen die Masse Substanz verstanden, die in einer Masse bzw. einem bestimmten Volumen Lösungsmittel klar gelöst ist.

Die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneimittelstoffes sind für dessen Anflutung im systemischen Kreislauf und damit für das Ausmaß der Bioverfügbarkeit geschwindigkeitsbestimmend.

Die Erfindung hat sich somit die Aufgabe gestellt, die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols zu verbessern.

Diese Aufgabe kann überraschend einfach gelöst werden durch Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion enthalten mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10, vorzugsweise im Verhältnis 1:1 bis 1:4.

Es werden Zubereitungen erhalten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß das darin enthaltene Oxipurinol eine Lösungsgeschwindigkeit bei einem pH-Wert zwischen 1,0 und 7,5 von mehr als 100 mg/l pro 5 Minuten besitzt.

Besonders bevorzugt sind Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die terminale Löslichkeit des darin enthaltenen Oxipurinols über der Sättigungskonzentration liegt und länger als eine Stunde aufrechterhalten wird.

Diese Zubereitungen können gewünschtenfalls auch weitere Wirkstoffe enthalten oder mit diesen vermischt vorliegen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt dadurch, daß Oxipurinol und/oder seine Alkalioder Erdalkalisalze zusammen mit den Hilfsstoffen gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels gelöst werden oder in einer Hilfsstoffschmelze aufgelöst werden und die erhaltenen Schmelzen oder Lösungen abgekühlt und/oder eingetrocknet werden.

10

15

20

Als Lösungsmittel wird vorzugsweise Wasser verwendet.

Als pharmakologisch unbedenkliche Hilfsstoffe kommen prinzipiell alle Hilfsstoffe in Frage, die entweder aufgeschmolzen oder mit Hilfe eines Lösungsmittel gelöst werden können, wobei solche Hilfsstoffe bevorzugt sind, in deren Schmelzen oder Lösungen auch Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze in erheblichem Umfang gelöst werden können. Werden derartige Schmelzen oder Lösungen rasch abgekühlt und/oder eingetrocknet, so entstehen Feststoffdispersionen oder sogenannte "feste Lösungen", in denen das Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form vorliegen.

25

30

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt beispielsweise dadurch, daß der Wirkstoff und die Hilfsstoffe miteinander aufgeschmolzen und durch Ausgießen zu Platten, Abtropfen auf gekühlte Unterlagen zu Perlen, Eingießen in vorgezogene Blisternäpfe oder Sprüherstarrung abgekühlt werden. Diese Schmelzen können gegebenenfalls auch direkt in Kapseln eindosiert werden.

15

20

25

30

Besonders einfach und schonend erfolgt die Herstellung durch Zugabe eines Lösungsmittels. Als Lösungsmittel kommen prinzipiell alle leicht entfernbaren organischen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische wie Alkohole und Alkohol-Wasser-Gemische in Frage. Ökologisch und ökonomisch besonders bevorzugt ist Wasser als Lösungsmittel.

Die Herstellung der Lösungen kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß zunächst nur der Wirkstoff in dem Lösungsmittel vorgelöst wird und dann eine Lösung der Hilfsstoffe zugemischt wird. Es ist auch möglich, den Wirkstoff nachträglich in eine Lösung des Hilfsmittels einzubringen. Das Entfernen des Lösungsmittels erfolgt anschließend durch Verdunsten, Verdampfen im Vakuum, durch Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung.

Bevorzugte Hilfsstoffe zur Herstellung der Feststoffdispersionen sind Polyethylenglykole mit mittleren Molekulargewichten von 200 bis etwa 35.000, Polyvinylpyrrolidon (z.B. Kollidon^R 17, 25, 30, 90), Polyvinylacetat, Mischpolymerisate aus Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat (z.B. Kollidon VA 64), Polyvinylalkohole unterschiedlichster Verseifungsgrade, Cellulosederivate wie Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Acrylsäurederivate wie Polyacrylsäure (z.B. Carbopol^R), wobei die Hilfsstoffe allein oder als Mischung eingesetzt werden. Besonders bevorzugte Hilfsstoffe sind Polyethylenglykole und Polyvinylpyrrolidone. Gegebenenfalls werden zusätzlich noch Tenside oder Netzmittel zugesetzt. Das Verhältnis Oxipurinol oder eines seiner Salze zu den verwendeten Hilfsstoffen beträgt 1:0,2 bis 1:10, wobei Verhältnisse von über 1:0,8 besonders bevorzugt sind, insbesondere wenn eine Feststoffdispersion erhalten

15

werden soll, die freisvon restlichen kristallinen Anteilen ist. Besonders bevorzugt werden somit Verhältnisse von 1:1 bis 1:4, um Arzneiformen herzustellen, die von der Masse oder den Abmessungen her die Verabreichung erleichtern, da besonders große Arzneiformen nicht die gewünschte Patientenkomplience gewährleisten. Die getrockneten oder erstarrten Feststoffdispersionen können entweder direkt dosisgerecht für die orale Verabreichung, beispielsweise in Form von Kapseln, abgeteilt werden oder zusammen mit weiteren Hilfsstoffen wie Füll-Zerfallsförderern, Netzmitteln, Gleit- und Schmiermitteln zu Tabletten verpreßt werden. Gegebenenfalls erhalten derartige Tabletten einen Überzug aus beispielsweise Acrylsäure- oder Cellulosederivaten, dem Pigmente und Farbstoffe zugemischt werden können. Werden bei hoher Dosierung große Arzneiformen hergestellt, die die Einnahme erschweren könnten, wie beispielsweise Tabletten, so erhalten diese eine oder mehrere Teilungskerben, so daß Bruchstücke der Arzneiform oder Teildosen verabreicht werden können.

Selbstverständlich lassen sich die Feststoffdispersionen aus Oxipurinol und/oder seinen Alkali- oder Erdalkalisalzen auch mit weiteren Wirksubstanzen zu Kombinationspräparaten verarbeiten, beispielsweise mit Benzbromaron. Des weiteren können auch Arzneiformen hergestellt werden, die Oxipurinol bevorzugt in Form einer Mischung aus Feststoffdispersion und kristallinem Wirkstoff enthalten.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Feststoffdispersionen aus Oxipurinol oder seinen Salzen besteht
darin, zu den vorbeschriebenen Lösungen bzw. Schmelzen
vor dem Trocknen oder Erstarren weitere Hilfsstoffe
zuzugeben, die beispielsweise die Tablettierfähigkeit
der Feststoffdispersion verbessern oder die Zerfallbar-

keit der Arzneiform beschleuhigen. Derartige Hilfsstoffe sind solche, die zur Bildung einer Feststoffdispersion keinen oder nur geringen Beitrag leisten, wie beispielsweise mikrokristalline Cellulose, quervernetztes
Polyvinylpyrrolidon, Lactose, Stärke usw. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels oder nach dem Erstarren wird
ein Gemisch der Dispersion mit diesen Hilfsstoffen erhalten, welches nach bekannten Verfahren zu den genannten Arzneiformen verarbeitet werden kann.

Feststoffdispersionen der vorbeschriebenen Art oder 10 daraus hergestellte Arzneiformen setzen den Wirkstoff in Kontakt mit natürlichen oder künstlichen Verdauungssäften in einem pH-Bereich von etwa 1,0 bis 7,5, also pH-Bereichwerten, wie sie im menschlichen Verdauungstrakt vorherrschen, rasch frei. Insbesondere ist die 15 Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols oder eines seiner Salze im stark sauren Bereich, nämlich bei pH-Werten von etwa 1,0 bis 2,0, also Verhältnissen, wie sie im nüchternen Zustand im Magen vorherrschen können, gegenüber den reinen Wirkstoffen um ein Mehrfaches er-20 höht, wobei diejenige Menge gelöster Wirkstoff als Maß für die Lösungsgeschwindigkeit gilt, die nach 5 Minuten Verweilzeit im Prüfmedium gelöst vorliegt.

Die Löslichkeit eines Feststoffes ist unter normierten
Bedingungen eine Stoffkonstante. Für Oxipurinol-Natrium-Monohydrat wurde beispielsweise gefunden, daß die maximale Löslichkeit nach 24 Stunden bei etwa 280 mg/l Lösungsmittel liegt, um nach weiteren 24 Stunden langsam wieder abzufallen. Somit kann die Löslichkeit des Oxipurinol-Natrium-Monohydrats als Stoffkonstante mit etwa 260 mg/l festgelegt werden. Mit der erhöhten Lösungsgeschwindigkeit der erfindungsgemäßen Zubereitungen geht parallel eine erhöhte Löslichkeit einher, die zu übersättigten Lösungen führt. Es war deshalb überraschend

festzustellen, daß sich aus den erfindungsgemäßen Zubereitungen ine erhöhte "terminale Löslichkeit" ergibt, die zumindest mehrere Stunden aufrechterhalten wird, um erst dann entsprechend der Löslichkeit als Stoffkonstante wieder bis zum Sättigungsgrad der Lösung abzufallen.

5

10

Durch die erhöhte Lösungsgeschwindigkeit und erhöhte "terminale Löslichkeit" des Oxipurinols bzw. seiner Salze kann der Wirkstoff schnell und in hohem Maße resorbiert werden. Er ist entsprechend gut bioverfügbar. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind demnach bestens geeignet zur Verwendung in Arzneimitteln zur Behandlung der Hyperurikämie bzw. der Gicht.

In den nachfolgenden Beispielen sind die erfindungsge-15 mäßen Zubereitungen, ihre Herstellung und ihre Verwendung näher erläutert.

Control of the State of gament growth and the contract

20

.....

.

1.

Brown to the content to a some war the content of t

THE REPORT OF A MEDICAL PROPERTY OF THE PROPERTY OF THE PARTY OF THE P The control of the co

DOCID: <WO___9006115A2_I_>

orgioficanulo di regio

Beispiel 1

		100 - 11.11
	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	6,0 g
	Polyethylenglycol	• •
	(Mittl. MolGewicht 6000)	18,0 g
	Polyvinylpyrrolidon	•
•	(Kollidon ^R 25)	6,0 g
	Destilliertes Wasser	96,0 g

Polyethylenglycol und Kollidon^R werden in Wasser vorgelöst. Unter Erwärmen wird das Oxipurinol-Salz gelöst.

Die praktisch klare Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Es entstehen glasige Produkte, die nach mikroskopischer Beurteilung keine Kristalle enthalten.

15

2

Beispiel 2

	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	2,0	g
	Polyvinylalkohol		
0	(Mowiol ^R , Typ 8-88)	2,0	g
	Polyethylenglykol ~		
	(Mittl. MolGewicht 6000)	1,0	g
	Destilliertes Wasser	40,0	q

Nacheinander werden Polyvinylalkohol, Polyethylenglykol und das Oxipurinol-Salz unter Erwärmen in Wasser gelöst. Nach dem Abdampfen des Wassers im Vakuum entsteht ein glasiges, praktisch kristallfreies Produkt.

30 Beispiel 3

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	1,0 g
Destilliertes Wasser	30,0 g

Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat
(Kollidon^R VA 64)

Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 6000)

1,0 g

5 Oxipurinol wird in Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol wird die klare Lösung zur Trockne eingedampft.

Beispiel 4

10

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat 5,0 g
Destilliertes Wasser 250,0 g
Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat

(Kollidon^R VA 64) 2,5 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 10000) 2,5 g

Oxipurinol wird in Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach

Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol wird die klare Lösung im Sprühtrockner in einem Heißluftstrom von ca. 150°C getrocknet.

CARE GLOWING TO STATE OF CHANGE

Reispiel 5

25

Oxipurinol (freie Säure) 5,0 g
Destilliertes Wasser 100,0 g
Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat

(Kollidon^R VA 64) 1,0 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 6000) 1,0 g

ż

Oxipurinol wird in Wasser bei 95°C gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol erfolgt im Vakuum Eindampfen zur Trockne.

Beispiel 6

Destilliertes Wasser 50,0 g

Hydroxypropylcellulose 2,0 g

Oxipurinol wird in Wasser bei 80°C gelöst. Die Cellulose wird in der Lösung suspendiert und unter Rühren
abkühlen gelassen. Die klare Lösung wird im Vakuum zur
Trockne eingedampft.

<u>Beispiel 7</u>

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat 10,0 g
Destilliertes Wasser 50,0 g
Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat
(Kollidon^R VA 64) 5,0 g
Polyetnylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 10000) 5,0 g
Mikrokristalline Cellulose
(Avicel^R PH 102) 20,0 g

Oxipurinol wird in Wasser bei 70°C gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol wird in die klare Lösung die mikrokristalline Cellulose eingerührt. Die Suspension wird im Vakuum zur Trockne eingedampft.

15

la <u>Bresi sopilae loa8</u> led notrak shootay justi sust

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat 5,0 g
Destilliertes Wasser 250,0 g
Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat

(Kollidon^R VA 64) 2,5 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 10000) 2,5 g

The second of the second of

Die Herstellung der Feststoffdispersion erfolgt analog ¹⁰ Beispiel 3.

Feststoffdispersion 3,00 g
Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon

(Polyplasdone^R XL) 1,50 g
Stearinsäure 0,06 g
Hochdisperse Kieselsäure
(Aerosil^R 200) 0,09 g
4,65 g

20 Dia Ovi

25

30

Die Oxipurinol-haltige Feststoffdispersion wurde mit den angegebenen Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten mit einem Gehalt von 150 mg Wirkstoff verpreßt. 2 Tabletten, entsprechend 300 mg Oxipurinol-Natrium-Monohydrat, wurden auf Freisetzung des Wirkstoffes geprüft.

The Carlotte of Section

Die erfindungsgemäßen Formen wurden im Vergleich zu feingemörsertem, kristallinem Oxipurinol-Natrium-Monohydrat auf ihre Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit geprüft.

Prüfmodell:

Dissolution-Tester: United States Pharmakopöe (USP XXI)

Prüfmedium:

0,1 N-Salzsäure

Prüfvolumen:

1000 ml

Prüftemperatur:

37°C

Umdrehungs-

geschwindigkeit:

90 U/min.

Die Messungen erfolgten spektralphotometrisch bei 245 nm. Die Meßergebnisse sind aus der nachfolgenden 10 Tabelle 1 ersichtlich.

15

20

25

30

Haratti erene

Tabelle 1: Gelöste Menge Wirkstoff in mg/Liter (kumulierte Werte) aus:

	Vergleich	Bsp. 1 1. Versuch	Bsp. 1 2. Versuch	Bsp. 1 3. Versuch	Bsp. 4	Bsp. 7	Bsp. 8
5 Min.	43	228	434	360	350	357	255
10 Min.	62	245	429	380	384	388	267
20 Min.	& &	262	ı		417	409	278
30 Min.	115	266	406	377	413	411	285
45 Min.	126		384	l	402	409	285
60 Min.	142	270	1	381	407	411	289
180 Min	207	ı	340	374	404	393	287
24 Std.	280	276	246	ı	ı		ļ
48 Std.	263	t	9	1		1	1

Die rfindungsgemäßen Zubereitungen setzen demnach den darin enthaltenen Wirkstoff gegenüber dem Vergleich bereits nach einer Meßzeit von 5 Minuten beschleunigt frei, so daß sich die Lösungsgeschwindigkeit beispielhaft von etwa 43 mg/5 min. auf etwa 430 mg/5 min. steigern läßt. Entsprechend hoch ist die terminale Löslichkeit, da der Wirkstoff nicht sofort wieder rekristallisiert, sondern im gelösten Zustand während seiner Verweilzeit im Magen und oberen Verdauungstrakt ausreichend lange zur Resorption zur Verfügung steht.

Darüber hinaus belegen die Ergebnisse aus Tabelle 2, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch in dem beanspruchten pH-Wert-Bereich von etwa 1,0 bis 7,5 eine der kristallinen Form überlegenen Löslichkeit aufweisen.

15

10

20

25

3.0

Tabelle 2:

(3. Versuch) in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Zeit im Vergleich zu kristallinem Wirkstoff (Werte in mg/Liter) Löslichkeit gemäß Bsp. 1

PH- Zeit Wert		pH = 1.5	Hď	pH = 3.0	D	pH = 4.5	đ	3
	krist.	t. Feststoff- krist. Feststoff- krist. Feststoff- krist. Feststoff- dispersion dispersion	krist.	Feststoff- dispersion	krist.	Feststoff- dispersion	krist.	Feststoff ² dispersion
5 Minuten	43	360	81	382	85	435	243	502
10 Minuten	62	380	110	402	110	431	261	528
60 Minuten 143	143	381	222	398	243	423	290	562

WO 90/06115 PCT/EP89/01425

over grams Ma**l**e out ra**ursquas**. Des sa la secolo des in Color de la resista de la **casa su** Casa di moderna de la casa de

- 16 -

<u>Patentansprüche</u>

- 1. Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkalioder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form, dadurch
 gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in Form einer
 Feststoffdispersion enthalten mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10,
 vorzugsweise im Verhältnis 1:1 bis 1:4.
- 2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das darin enthaltene Oxipurinol eine Lösungsgeschwindigkeit bei einem pH-Wert zwischen 1,0 und 7,5 von mehr als 100 mg/l pro 5 Minuten besitzt.
- 3. Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die terminale Löslichkeit des darin enthaltenen Oxipurinols über der Sättigungskonzentration liegt und länger als eine Stunde aufrechterhalten wird.
- 4. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Wirkstoffe enthalten oder mit diesen vermischt vorliegen.
- 5. Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in
 nicht kristalliner Form, dadurch gekennzeichnet, daß
 der Wirkstoff mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10, vorzugsweise im
 Verhältnis 1:1 bis 1:4, gegebenenfalls unter Zusatz
 eines Lösungsmittels gelöst wird oder in ein r Hilfsstoffschmelze aufgelöst wird und die erhaltenen
 Schmelzen oder Lösung n unter Vermeidung von Rekristallisationen abgekühlt und/ oder eingetrocknet werden.

PCT/EP89/01425

- 6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Wass r verwendet wird.
- 7. Verwendung von Zubereitungen gemäß einem der Ansprüche l bis 4 zur Herstellung von enteral applizierbaren Arzneimitteln.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Hyperurikämie und der Gicht.

10

engen in de la companya de la compa En la companya de la La companya de la companya del companya del companya de la companya de la companya de la companya de la companya del companya de la companya de la companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya de la companya de la companya del companya de la companya de la companya de la companya del companya de la companya del companya del companya de la companya del companya del

పైనం ఎంది కార్పులోని కార్యాన్ ఉంటు. ఉన్నాయి. కారణకు కొడ్డాయింది. కార్పులోని కార్పులోని కార్పులోని కార్పులోని ప 25 కార్పులోని కార్పుకోండు. ఎంది కారణకు కొడ్డాయి. ఇందులో క్రామం కారణకు కొడ్డాయి. కార్పులోని కార్పులోని కార్పులోన మాట్టుండి ప్రభాత కారణకు మండుకుండి కార్పులోని ఉంది. ఇందులోని కార్పులోని కార్పులోని కార్పులోని కార్పులోని కార్పు

DOCID: <WO___9006115A2_I_>

CELEVISTE DO COMPANY OF STATE - CK4**米松緑県マー4世**(2013

Na. 30

And the grade of the second

to de la composition La financia de la composition de la co La composition de la

and the company of th

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

A61K 47/34

(11) Int rnationale Veröffentlichungsnummer:

WO 90/06115

A61K 31/505, 9/18, 47/32

A3 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

14. Juni 1990 (14.06.90)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP89/01425

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. November 1989 (24.11.89)

(30) Prioritätsdaten:

P 38 39 825.7

25. November 1988 (25.11.88) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMA-WERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Straße 1, D-1000 Berlin 41 (DE). WEICKGENANNT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE).

(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw.; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassen Frist. Veröffenslichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 23. August 1990 (23.08.90)

(54) Title: PREPARATIONS OF OXYPURINOL AND/OR ITS ALKALI OR ALKALINE EARTH SALTS

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN DES OXIPURINOLS UND/ODER SEINER ALKALI- ODER ERDALKALISAL-ZE

(57) Abstract

Preparations of oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts in non-crystalline form contain the active ingredient in the form of a solid dispersion with pharmacologically acceptable additives. They dissolve more rapidly and more completely than oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts. They can be used to manufacture drugs with high bioavailability of the active ingredient oxypurinol.

(57) Zusammenfassung

Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form enthalten den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen. Sie weisen eine raschere und höhere Löslichkeit auf als Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze. Sie können verwendet werden zur Herstellung von Arzneimitteln mit hoher Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Oxipurinol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 89/01425

I. CLAS	SIFICATIO	ON OF SUBJECT MATTER (if several class	sification symbols apply, Indicate all) 6	
		tional Patent Classification (IPC) or to both Na		
	5			
Int.		A61K 31/505, A61K 9/18, A6	11K:4//32, A61K 4//34	
II. FIELD	S SEARC		257765	<u> </u>
Classificati	lon Sustam	Minimum Docume	entation Searched 7	
Classificati	on System	1	Classification Symbols	
<u> </u>	_	• • •		•
Int.	c1. ⁵	A61K	•	
		1		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
		Documentation Searched other to the Extent that such Document	s are included in the Fields Searched 6	
	· · · · · ·			
	•			
III. DOCI	IMENTS (CONSIDERED TO BE RELEVANT9		
Category *		tion of Document, 11 with indication, where ap	propriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13
	<u> </u>			
Α	GB. A	, 975850 (THE WELLCOME FOL	INDATION)	1
<u> </u>		8 November 1964	,	
		ee page 6, example 2	·	
Α		cal Abstracts, vol.83, No.	. 2, 14 July 1975	
ĺ	[(Columbus, Ohio, US),		
		.H. Collett et al.: "Effec		
	lidone on the solubility and dissolution rate of allopurinol", see page 340, abstract 15544t,			
	& J. Pharm. Pharmacol. 1974, 26, Suppl.,84P-85P			
	<u>«</u>	o. Marin. Marinacor. 197	. 20, Suppri, OH CO	
A	DE. A	, 2546371 (SANDOZ-PATENT-0	SmbH)	
, ,		1 April 1977		
		·		
Α		al of Pharmaceutical Scier	ices, Vol. 60.	
		o. 9, September 1971,	•	
		in Loung Chiou et al.: "Ph		
	applications of solid dispersion systems",			
	P	ages 1281-1302		
	_			
			-	
• 6	l anto:	a of alled decomposite to	"T" (stor document published after the	he international filing date
* Special categories of cited documents: 10 "A" document defining the general state of the art which is not cited to understand the principle or theory underlying the				
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance interesting the considered to be of particular relevance." "E" addition to the control of the c				
filin	"E" earlier document but published on or after the international filing date "N" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to			
whi	ch is cited	to establish the publication date of another	involve an inventive step "Y" document of particular relevance	
"O" doc	ument refe	er special reason (as specified) rring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve document is combined with one	an inventive step when the or more other such docu-
oth	er means	ished prior to the international filing date but	ments, such combination being of in the art.	obvious to a person skilled
		priority date claimed	"&" document member of the same p	patent family
IV. CERT	IFICATIO	N		
Date of the	e Actual Co	empletion of the International Search	Date of Mailing of this International Se	earch Report
.00 -	1 404	00 (00 07 00)	10 7010 1000 140 07 0	in)
		90 (03.07.90)	19 July 1990 (19.07.9) Signature of Authorized Officer	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
menagon	ur Jeartill	ny Audoniy	Cignature of Authorized Officer	
Euro	pean Pa	atent Office	<u></u>	·

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT

EP 8901425

SA 32539

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 13/07/90

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

នេះ ជា ភេឌន៍លេខ - ក្រៅបាន

Patent document cited in search report	Publication date		nt family nber(s)	Publication date	
GB-A- 975850	· .	US-A- US-A- US-A-	3497307 3519716 3626064	24-02-70 07-07-70 07-12-71	
DE-A- 2546371	21-04-77	None			

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER_RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 89/01425

I KLASSIELKATION DES ANMELDUNGSGEGENOTAN		05/01425
I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTAN Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder i	IDS (Bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle er	nzugeben) ⁶
Int.CI ⁵ A 61 K 31/505, A 61 K	9/18, A 61 K 47/32, A 61	K 47/34
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherci	hierter Mindestprufstoff ⁷	
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.CI.5 A 61 K		
Recherchierte nicht zum Mindestpr unter die rech	üfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese erchierten Sachgebiete fallen ⁸	
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN9		
Art* Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ ,soweit erf	orderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile12	Betr. Anspruch Nr. 13
A GB, A, 975850 (THE WEL 18. November 1964 siehe Seite 6, Bei	LCOME FOUNDATION)	1
1975, (Columbus, O J.H. Collett et al polyvinylpyrrolido and dissolution ra- siehe Seite 340, Z	nd 83, Nr. 2, 14. Juli hio, US), .: "Effects of ne on the solubility te of allopurinol", usammenfassung 15544t, col. 1974, 26, Suppl.,	
A DE, A, 2546371 (SANDOZ- 21. April 1977	-PATENT-GmbH)	
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Tech definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem inter tionalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruzweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Verfentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht namten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus ein anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt.)	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem meldedatum oder dem Prioritätsdatum vor ist und mit der Anmeldung nicht kollidie Verständnis des der Erfindung zugrund oder der ihr zugrundeliegenden Theorie au uch röf- ge- nem "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutt te Erfindung kann nicht als neu oder auf keit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutt	eröffentlicht worden irt, sondern nur zum deliegenden Prinzips ngegeben ist ung; die beanspruch- erfinderischer Tätig-
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbaru eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahm bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde tum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffe	ng, ruhend betrachtet werden, wenn die V einer oder mehreren anderen Veröffentlic gorie in Verbindung gebracht wird und d da- einen Fachmann naheliegend ist	rischer Tätigkeit be- eröffentlichung mit hungen dieser Kate- iese Verbindung für
licht worden ist	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben F	atentramilie ist
V. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 3. Juli 1990	Absendedatum des internationalen Recherche	nberichts
Internationale Recherchenbehörde	1 9. 07. 90	
Eur päis hes Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Bedienstete	•
For the lateritarit	Mme	N. KUIPER

AA	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile Journal -of-Pharmaceutical Sciences, Band 60,	Betr. Anspruch Nr.
	Nr. 9 September 1971	
	Nr. 9, September 1971, Win Loung Chiou et al.: "Pharmaceutical applications of solid dispersion systems",	·
	pages 1281-1302	
		1.
tutt	The second secon	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. EP 8901425

SA 32539

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 13/07/90 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgli Pater	ed(er) der ntfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB-A- 975850		US-A- US-A- US-A-	3497307 3519716 3626064	24-02-70 07-07-70 07-12-71
DE-A- 2546371	21-04-77	Keine		
			, ————, ———,	
	· ·			
			·	
	•	¥ .		
			•	
				:
•		**		
	•			
				,
	_			
		-	-	
	•			•

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

EPO PORM P0473